
 原 著

当院における非ステロイド性抗炎症薬 / 低用量アスピリン 関連出血性胃十二指腸潰瘍の現状

梶原真理子	戸祭 直也	山田 真也
朝枝 興平	角埜 徹	小林 玲央
吉田 拓馬	小山 友季	榊田 智喜
土井 俊文	川上 巧	中津川善和
西村 健	藤井 秀樹	佐藤 秀樹
奥山 祐右	木村 浩之	吉田 憲正

京都第一赤十字病院 消化器内科

The current status of patients with hemorrhagic gastroduodenal ulcers induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs/low-dose aspirin at our hospital

Mariko Kajiwaru Naoya Tomatsuri Shinya Yamada Kohei Asaeda Toru Kadono
Reo Kobayashi Takuma Yoshida Yuki Koyama Tomoki Sakakida Toshifumi Doi
Takumi Kawakami Yoshikazu Nakatsugawa Takeshi Nishimura Hideki Fujii
Hideki Sato Yusuke Okuyama Hiroyuki Kimura Norimasa Yoshida

Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital

要 旨

(目的) 社会の高齢化や疾病構造の変化によって、今後、消化性潰瘍を取り巻く環境に大きな変化が生じると予想される。当院における消化性潰瘍の現況について、特に非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: 以下 NSAIDs) / 低用量アスピリン (low-dose aspirin: 以下 LDA) 関連胃十二指腸潰瘍の臨床的特徴を報告する。

(方法) 2007 年 4 月～2016 年 12 月に当院で入院加療を行った出血性胃十二指腸潰瘍 546 例を対象とした。NSAIDs/LDA 関連の出血性胃十二指腸潰瘍 218 例 (以下関連群) と非関連 328 例 (以下非関連群) について、両群の臨床的背景、病変部について検討をおこなった。

(結果) 心疾患、糖尿病、脳梗塞、維持透析歴を有する患者の割合は関連群で有意に高かった。 *H. pylori* 現感染患者の割合は、関連群で有意に低かった。またプロトンポンプ阻害薬を含む抗潰瘍薬の内服者割合は関連群で有意に高いにもかかわらず、輸血を受けた患者は関連群で有意に多かった。胃内での発生部位について U/M 領域と L 領域にわけて検討を行ったところ関連群では L 領域に有意に多く発生していた。

(結論) 本検討の結果、実臨床における NSAIDs/LDA 潰瘍の実態が明らかとなった。NSAIDs / LDA 関連潰瘍による重大な合併症を軽減するためには、薬剤性潰瘍発症高リスク群に対して効果的な予防戦略と治療介入が必要である。

Key words : NSAIDs/LDA 関連胃十二指腸潰瘍, 上部消化管出血, 薬剤性潰瘍, *H. pylori* 感染, プロトンポンプ阻害剤

緒 言

日常臨床において、本邦では以前より消化性潰瘍に伴う上部消化管出血症例にしばしば遭遇する。消化性潰瘍の原因として、*H.pylori* の関与が指摘されて久しいが、近年は衛生環境の変化による未感染者の増加や *H.pylori* 除菌療法の普及に伴う既感染者の増加により、消化性潰瘍の成因にも大きな変化が生じている¹⁾。すなわち、高齢化による疾病構造の変化によって非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: 以下 NSAIDs) / 低用量アスピリン (low-dose aspirin: 以下 LDA) などの消化管粘膜傷害を惹起する薬物の使用増加とともに²⁾、薬剤起因性の消化性潰瘍の増加が指摘されている。また 2010 年には消化性潰瘍の既往歴を有する NSAIDs/LDA 内服患者に対するプロトンポンプ阻害薬 (PPI) の予防投与、さらに 2013 年には慢性胃炎患者への *H.pylori* 除菌療法が保険適応となり、今後、消化性潰瘍を取り巻く環境に大きな変化が生じてくると予想される。今回、当院における消化性潰瘍の現況について、特に NSAIDs/LDA 関連胃潰瘍の臨床的特徴を報告する。

対象と方法

2007 年 4 月～2016 年 12 月に当院で入院加療を行った、出血性胃十二指腸潰瘍 546 例を対象とした。全症例のうち、NSAIDs または LDA の 1 剤以上内服している症例を NSAIDs/LDA 関連群 (以下、関連群)、NSAIDs や LDA の服用歴のない症例を NSAIDs/LDA 非関連群 (以下、非関連群) とした。NSAIDs/LDA 関連の出血性胃十二指腸潰瘍 218 例と非関連 328 例について、両群の臨床的背景、病変部についてそれぞれ、年齢、性別、基礎疾患、*H.pylori* 感染状況、PPI 内服歴と、潰瘍の部位と出血状況、内視鏡的止血術、輸血、再出血の有無について検討をおこなった。*H.pylori* 感染確認は尿素呼吸試験、迅速ウレアーゼテスト、血清 *H.pylori* IgG 抗体価、便中 *H.pylori* 抗原、鏡検法のいずれかで陽性であったものとした。また、内視鏡的に潰瘍瘢痕を確認できたものを胃十二指腸潰瘍既往ありと判定した。統計学的解析については、連続変数で t 検定、2 群間の名義変数でカイ二乗検定と Fisher の

直接確率法、多群間における傾向分析については Cochran-Armitage 検定を用いて行い、 $P < 0.05$ を有意差ありとして検討を行った。

結 果

1) 患者背景

546 例の対象患者の平均年齢は 68.7 歳で、男性 359 例、女性 187 例であった。NSAIDs 内服者は 142 名 (26.0%)、LDA を含む抗血栓薬内服者は 174 例 (31.9%) であった。心疾患、脳梗塞、糖尿病、血液透析患者数はそれぞれ 123 例 (22.5%)、63 例 (11.5%)、95 例 (17.4%)、95 例 (17.4%) であった。(表 1)

2) NSAIDs/LDA 関連群と NSAIDs/LDA 非関連群の背景因子の相違

関連群は 218 例 (39.9%)、非関連群は 328 例 (60.1%) であった。年齢はそれぞれ 71.0 ± 12.6 歳、 67.1 ± 15.4 歳で、関連群は非関連群に比べて有意に高齢であった。関連群 218 例の NSAIDs/LDA 内服状況は、NSAIDs のみが 111 例 (50.9%)、LDA のみが 74 例 (34.0%)、NSAIDs/LDA 併用が 33 例 (15.1%) であった。また基礎疾患について両群で検討を行うと、心疾患、糖尿病、脳梗塞、維持透析歴を有する患者の割合は関連群で有意に高かった。*H.pylori* 感染状態については、関連群で現感染患者の割合が有意に低く、胃十二指腸潰瘍の既往も同様に有意に低かった。また PPI を含む抗潰瘍薬の内服者の割合は関連群で有意に高かった。(表 2)

3) NSAIDs/LDA 関連群と NSAIDs/LDA 非関連群の潰瘍病変部の相違

胃・十二指腸にわけて潰瘍の発生部位を検討

表 1 患者背景

登録症例数	546
平均年齢 (歳)	68.7
性別 (男性 : 女性)	359 : 187
<i>H.pylori</i> 感染 (陽性 : 陰性 : 除菌後 : 不明)	283 : 133 : 17 : 114
NSAIDs 内服 (%)	142 (26.0)
抗血栓薬内服 (含 LDA) (%)	174 (31.9)
基礎疾患	
心疾患 (%)	123 (22.5)
脳梗塞 (%)	63 (11.5)
糖尿病 (%)	95 (17.4)
血液透析 (%)	95 (17.4)

すると両群で差は認めなかった。さらに胃内における発生部位について上部 (upper: 以下 U) / 中部 (middle: 以下 M) 領域と下部 (lower: 以下 L) 領域にわけて検討を行ったところ、関連群では L 領域に有意に多く発生していた。

また潰瘍の内視鏡的所見では、止血を要した症例が関連群で 153 例 (70.2%)、非関連群において 209 例 (63.7%) であり、両群で内視鏡的止血を要した症例に有意差はなかった。また Forrest 分類に基づく潰瘍の出血状況についても両

群間で有意な差は認めなかったが、輸血を要した症例は関連群で有意に多かった。(表 3)。

考 察

本検討において、当院で入院加療を必要とした NSAIDs/LDA 関連潰瘍の臨床的特徴が明らかとなった。すなわち、関連群では、非関連群に比べて高齢で重篤な基礎疾患を有する患者が多く、逆に *H.pylori* 感染のない患者が多かった。また、関連群のおよそ 20% で PPI や H2RA と

いった酸分泌抑制薬による消化管出血予防がなされていたにもかかわらず、入院加療が必要となった症例のおよそ 70% に内視鏡的止血術を要する潰瘍の発生が明らかとなった。近年、わが国において内視鏡的止血技術の進歩や止血デバイスの改良、酸分泌抑制薬の普及に伴い、上部消化管出血による死亡者数は減少傾向となってきた³⁾。しかし、一方で、高齢化に伴う抗血栓薬、NSAIDs 服用症例数の増加とともに NSAIDs/LDA 関連潰瘍の増加が懸念されているが、本検討においては関連群が対象の約 40% を占めており今後注意を要する。関連群での原因薬剤服用歴では NSAIDs もしくは LDA の単独使用例がおよそ 85% を占めていたが、複数種の薬剤を服用している患者も 15% 程度存在していた。複数の抗血栓薬の使用や、NSAIDs と LDA の併用、ビスホスホネート製剤の併用

表 2 NSAIDs/LDA 関連群と非関連群の臨床的背景

	NSAIDs/LDA 関連 (N = 218)	NSAIDs/LDA 非関連 (N = 328)	p 値
年齢 (mean±2SD)	71.0±12.6	67.1±15.4	0.002
性別 (男性: 女性)	134 : 84	224 : 104	0.1
基礎疾患			
心疾患 (%)	71 (32.6)	52 (15.9)	< 0.001
糖尿病 (%)	60 (27.5)	35 (10.7)	< 0.001
脳梗塞 (%)	38 (17.4)	25 (7.6)	< 0.001
維持透析 (%)	25 (11.5)	25 (7.6)	< 0.001
<i>H.pylori</i> 陽性 (%)	115 (52.9)	253 (77.1)	< 0.001
胃十二指腸潰瘍既往 (%)	4 (1.8)	23 (7.0)	0.006
経口ステロイド剤 (%)	14 (6.4)	9 (2.7)	0.036
NSAIDs/LDA			
NSAIDs のみ (%)	111 (50.9)		
LDA のみ (%)	74 (34.0)		
NSAIDs/LDA 併用 (%)	33 (15.1)		
抗潰瘍薬 (%)	110 (50.5)	68 (20.7)	< 0.001
PPI (%)	30 (13.8)	23 (7.0)	0.009
H2RA (%)	19 (8.7)	24 (7.3)	0.552
粘膜保護薬 (%)	72 (33.0)	31 (9.5)	< 0.001
再出血 (%)	23 (10.6)	28 (8.5)	0.428

表 3 NSAIDs/LDA 関連群と非関連群の内視鏡所見、予後

	NSAIDs/LDA 関連 (N = 218)	NSAIDs/LDA 非関連 (N = 328)	p 値
潰瘍部位			
胃: 十二指腸	170 : 48	243 : 85	0.31
U, M 領域 / L 領域	116 : 54	220 : 23	< 0.0001
Forrest 分類			
Ia (%)	21 (9.6)	30 (9.1)	N.S.
Ib (%)	73 (33.5)	106 (32.3)	N.S.
IIa (%)	59 (27.1)	94 (28.7)	N.S.
その他 (%)	65 (29.8)	98 (29.9)	N.S.
内視鏡的止血術施行例 (%)	153 (70.2)	209 (63.7)	0.14
クリップ法 (%)	129 (59.2)	161 (49.1)	N.S.
高周波凝固法 (%)	18 (8.3)	42 (12.8)	N.S.
APC 焼灼法 (%)	5 (2.3)	5 (1.5)	N.S.
HSE 局中法 (%)	1 (0.5)	1 (0.3)	N.S.
輸血 (%)	139 (63.8)	174 (53.0)	0.014

者などは、NSAID/LDA 関連の消化性潰瘍のリスクを上昇させるとされており³⁾、これらの症例については高危険群としてより注意を要すると考えられた。

消化性潰瘍診療ガイドラインによると、NSAIDs潰瘍および LDA 潰瘍の治療や予防に関しては、抗潰瘍薬の投与、特に PPI やプロスタグランジン製剤（PG 製剤）などの薬剤が推奨されている³⁾。PPI は強い酸分泌抑制作用のみならず、サイトカインや細胞接着分子の発現抑制を介して、抗炎症作用を有することが知られている⁴⁾⁵⁾。NSAIDs/LDA 潰瘍の成因には、好中球の内皮への接着による微小循環傷害や内皮傷害が重要な役割を果たしていることより⁶⁾⁷⁾、抗炎症作用を併せ持つ PPI の治療、予防効果が期待されている。近年、低用量アスピリン常用者に対する種々抗潰瘍薬投与下での胃・十二指腸潰瘍の有病率についての多施設共同研究の結果、PPI 単独投与下での潰瘍の有病率は 2.88% と他薬剤と比べて有意に低く、さらに 10mm 以上の大きな潰瘍については PPI 投与群で発症した症例はなかったと報告されている⁸⁾。しかし、今回のわれわれの検討では関連群の約半数に抗潰瘍薬の使用があり、さらにおよそ 15% では PPI の投与がなされていた。PPI 服用中にも関わらず出血性潰瘍をきたした原因の一つとして、服薬アドヒアランスの問題が挙げられる。関連群は高齢者が多く、かつ多彩な基礎疾患を有しており、その結果多数の内服薬を処方されている可能性が高い。最近、高齢者のポリファーマシーによる薬剤相互作用など有害事象についての報告も増加しており⁹⁾、適切な服薬指導に基づいた必要最低限の内服薬の服薬が重要と考えられる。

上部消化管出血に関して、NSAIDs/LDA と *H.pylori* 感染は独立した因子ではあるが、いずれも上部消化管出血のリスクを相加的に高めると考えられている¹⁰⁾¹¹⁾。NSAIDs、LDA の常用はともに 7 倍以上、上部消化管出血の発症リスクを上昇させることが明らかとなっており、出血時期の検討では NSAIDs は内服開始 3 か月以内、中央値 2 週間で起こることが多く、LDA では中央値 1500 日であったとの報告もある¹¹⁾。また、LDA に関しては、3 か月以上 LDA を内服した慢性心疾患患者に対する内視鏡検査では胃十二指腸潰瘍が 12.4%～18.8% に認められたという報告があり、投与直後のみならず投与後長期を経過した症例でも潰瘍発生に留意が必要と考えられる¹²⁾¹³⁾。した

がって、薬剤関連潰瘍の予防と早期発見については、PPI などの酸分泌抑制薬の服薬アドヒアランスの確認とともに、潰瘍の好発時期を考慮した適切な時期での内視鏡スクリーニング検査も考慮すべきである。

また、本検討においては関連群では非関連群に比較して、L 領域における潰瘍発生率が有意に高く、内視鏡的止血術施行率も有意差はないが高い傾向にあり、輸血実施率は有意に高率であった。以前から NSAIDs/LDA 関連潰瘍は非関連群と比較して、胃幽門前庭部に発生する 경우가多く、多発傾向を示し、かつ出血の合併症を有する頻度が高いとされており¹⁴⁾¹⁵⁾、本検討でも同様の傾向が示された。心疾患を有する患者での消化管出血性イベントの発生は有意に死亡率を上昇させることが知られており¹⁶⁾、NSAIDs/LDA 関連潰瘍の発症、経過中の出血合併症には十分留意することが必要である。

結 語

本検討により、実臨床における NSAIDs/LDA 潰瘍の実態が明らかとなった。本邦の人口構成、疾病構造の変化に伴い、胃十二指腸潰瘍に占める薬剤性潰瘍の割合は増加の一途をたどることが予想される。NSAIDs/LDA を中心とした薬剤性潰瘍発症の高リスク群の特徴を十分理解した上で、診療科横断的なアプローチとともに適切な予防戦略と治療介入が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反はない。

文 献

- 1) Kamada T, Haruma K, Ito M, et al. Time Trends in *Helicobacter pylori* Infection and Atrophic Gastritis Over 40 Years in Japan. *Helicobacter* 2015 ; 20 : 192-8.
- 2) 厚生労働省医薬食品局. 医薬品・医療機器等安全情報 No.224 平成 18 年 5 月
- 3) 日本消化器病学会編. 消化性潰瘍診療ガイドライン 2015 改訂第 2 版. 東京：南江堂, 2015
- 4) Yoshida N, Yoshikawa T, Tanaka Y, et al. A new mechanism for anti-inflammatory actions of proton pump inhibitors-inhibitory effects on neutrophil-endothelial cell interactions. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ; 14 : 74-81.
- 5) 吉田憲正, 山田真也, 福本晃平ほか. GERD 維

- 持療法における PPI の光と影－抗炎症作用と胃底腺ポリープを中心に－. 消化器内科 2010 ; 50 : 232-238.
- 6) Yoshida N, Takemura T, Granger DN et al. Molecular determinants of aspirin-induced neutrophil adherence to endothelial cells. Gastroenterology 1993 ; 105 : 715-724.
 - 7) 吉田憲正, 吉川敏一. NSAID 起因性胃粘膜傷害と好中球－内皮間相互作用. 消化器科 2000 ; 31 : 121-128.
 - 8) Uemura N, Sugano K, Hiraishi H, et al. Risk factor profiles, drug usage, and prevalence of aspirin-associated gastroduodenal injuries among high-risk cardiovascular Japanese patients: the results from the MAGIC study. J Gastroenterol. 2014 ; 49 : 814-24.
 - 9) Steinman MA1, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium". JAMA 2010 ; 304 : 1592-601.
 - 10) Huang JQ1, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. Lancet 2002 ; 359 : 14-22.
 - 11) Sakamoto C, Sugano K, Ota S, et al. Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan. Eur J Clin Pharmacol 2006 ; 62 : 765-772.
 - 12) Nema H, Kato M, Katsurada T, et al. Endoscopic survey of low-dose-aspirin-induced gastroduodenal mucosal injuries in patients with ischemic heart disease. J Gastroenterol Hepatol 2008 ; 23 : S234-6.
 - 13) Shiotani A, Sakakibara T, Yamanaka Y, et al. Upper gastrointestinal ulcer in Japanese patients taking low-dose aspirin. J Gastroenterol 2009 ; 44 : 126-131.
 - 14) 岩本淳一, 溝上裕士, 下河辺宏一ほか. NSAIDs 起因性上部消化管病変の臨床増と画像所見. 胃と腸 2007 ; 42 : 1701-1711.
 - 15) 溝上裕士, 谷田憲俊, 西村正二ほか. 慢性関節リウマチ疾患における上部消化管病変の内視鏡学的検討について. Gastroenterol Endosc 1986 ; 28 : 2297-2305.
 - 16) Nikolsky EI, Stone GW, Kirtane AJ, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes: incidence, predictors, and clinical implications: analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. J Am Coll Cardiol 2009 ; 54 : 1293-302.

Abstract

Introduction: Upper gastrointestinal ulcer is one of the commonest diseases seen in general practice settings. Although it is well known that *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection increases the risk of gastroduodenal bleeding, drugs such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), low-dose aspirin (LDA) and non-aspirin antiplatelet agents also induce gastrointestinal mucosal injury. With recent progress of aging society in Japan, the frequency of drug-related ulcers have been increasing in the cause of gastroduodenal bleeding. In this study, we investigated the clinical features of patients with upper gastroduodenal bleeding induced by NSAIDs/LDA.

Methods: Of 546 patients hospitalized for hemorrhagic gastroduodenal ulcers between April 2007 and December 2016 were included in this single-center study. The patients were divided according to the history of NSAIDs/LDA use. The differences of clinical background and endoscopic features between the two groups were evaluated.

Results: The proportion of patients who had serious underlying diseases such as cerebral infarction, congestive heart failure, and end stage renal failure was significantly higher in the NSAIDs/LDA group. The number of current infected patients with *H.pylori* was significantly less in the NSAIDs/LDA group. Although the proportion of patients with oral anti-ulcer drugs including proton pump inhibitors was significantly higher in the NSAIDs/LDA group, the proportion of patients who needed blood transfusion was also higher. The incidence of gastric ulcer occurrence in the L region was significantly higher in the NSAIDs/LDA group.

Conclusions: In this study, we indicated the clinical features of NSAIDs/LDA-related gastroduodenal ulcers in real world clinical settings. To reduce the serious complications from NSAIDs/LDA-related ulcers, we have to provide effective prevention strategy and therapeutic intervention for high risk group of drug-induced ulcers.

Key words : NSAIDs/LDA-related gastroduodenal ulcers, Upper gastrointestinal bleeding, Drug-induced ulcers, *H.pylori* infection, Proton pump inhibitor